



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2783692 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 35/50 (2015.01)
A61K 35/17 (2015.01)
C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.02
(86)	European Application Nr.	13188706.9
(86)	European Filing Date	2008.09.29
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.01
(30)	Priority	2007.09.28, US, 995763 P 2008.08.20, US, 90555 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL; BA; MK; RS
(62)	Divided application	EP2203176, 2008.09.29
(73)	Proprietor	Celularity, Inc., 33 Technology Drive, Warren, NJ 07059, USA
(72)	Inventor	ZHANG, Xiaokui, 10 Mounthaven Drive, Livingston, NJ New Jersey 07039, USA VOSKINARIAN-BERSE, Vanessa A., 57 Greenwood Avenue 1, Madison, NJ New Jersey 07940, USA KANG, Lin, 1106 Timber Oaks Road, Edison, NJ New Jersey 08820, USA PADLINA, Neerav Dilip, 212 Country Club Lane, Scotch Plains, NJ New Jersey 07076, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	TUMOR SUPPRESSION USING HUMAN PLACENTAL PERFUSATE AND HUMAN PLACENTA-DERIVED INTERMEDIATE NATURAL KILLER CELLS
(56)	References Cited:	US-B2- 7 255 879 US-A1- 2007 041 954 US-A1- 2003 068 306 US-B2- 7 045 148 ROUSSEV R G ET AL: "Phenotypic characterization of normal human placental mononuclear cells", JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE IRELAND LTD, IE, vol. 25, no. 1, 1 September 1993 (1993-09-01), pages 15-29, XP023688512, ISSN: 0165- 0378 [retrieved on 1993-09-01]

TAKAHASHI E ET AL: "Induction of CD16(+) CD56(bright) NK cells with antitumour cytotoxicity not only from CD16(-) CD56(bright) NK cells but also from CD16(-) CD56(dim) NK cells", SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 65, no. 2, February 2007 (2007-02), pages 126-138, XP002528954, ISSN: 0300-9475

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Sammensetning omfattende isolerte CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller, hvor nevnte CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære drepeceller
5 er isolert fra placentaperfusat, og hvor nevnte CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller omfatter minst 50% av cellene i sammensetningen.
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller uttrykker én eller flere av mikroRNAene hsa-miR-100, hsa-miR-127, hsa-
10 miR-211, hsa-miR-302c, hsa-miR-326, hsa-miR-337, hsa-miR-497, hsa-miR-512-3p, hsa-miR-515-Sp, hsa-miR-517b, hsa-miR-517c, hsa-miR-518a, hsa-miR-518e, hsa-miR-519d, hsa-miR-520g, hsa-miR-520h, hsa-miR-564, hsa-miR-566, hsa-miR-618 eller hsa-miR-99a på et detekterbart høyere nivå enn naturlige drepeceller fra perifert blod.
- 15 3. Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller uttrykker ett eller flere av aminopeptidase N-protein, apolipoprotein E-protein, atrofin-1-interagerende protein 1, innexin inx-3-protein, integrin alfa-2 forløperprotein, integrin beta-5-forløper,
20 mastcelleoverflateglykoprotein GP49B-forløperprotein eller ryanodinreseptor 1-protein; og hvor nevnte CD56⁺, CD16⁻-celler ikke uttrykker ett eller flere av fibroblastvekstfaktorreseptor 4-forløperprotein, immunitetsassosiert nukleotid 4-lignende protein, integrin alfa-L-forløperprotein, integrin beta 2-forløperprotein, integrin beta 4-forløperprotein, membranbundet lytisk murein transglykosylase D-
25 forløperprotein, oksysterolbindende proteinrelatert protein 8 eller perforin 1-forløperprotein.
4. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor blandingen omfatter minst ca. 80% CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller,
30 eller minst ca. 95% CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller.
5. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor nevnte CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller er fra ett enkelt individ.
- 35 6. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor de placentale intermediære naturlige drepecellene har blitt kontaktet med en immunmodulerende forbindelse i en mengde og i et tidsrom tilstrekkelig for at de nevnte placentale

intermediære naturlige drepecellene uttrykker detekterbart mer granzym B enn et ekvivalent antall placentale intermediære drepeceller som ikke har vært kontaktet med den immunmodulerende forbindelsen, hvor den immunmodulerende forbindelsen er et pomalidomid eller lenalidomid.

5

7. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor de nevnte placentale intermediære naturlige drepecellene har blitt kontaktet med en immunmodulerende forbindelse i en mengde og i et tidsrom tilstrekkelig for at de nevnte placentale intermediære naturlige drepecellene utviser detekterbart mer

10 cytotoksitet mot tumorceller enn et ekvivalent antall placentale intermediære drepeceller som ikke har vært kontaktet med den immunmodulerende forbindelsen.

15

8. Sammensetning ifølge krav 6 eller 7, hvor de nevnte placentale intermediære naturlige drepecellene uttrykker én eller flere av BAX, CCL5, CD68, CD8A, CSF2, FAS, GUSB eller IL2RA ved et høyere nivå enn et ekvivalent antall placentale intermediære naturlige drepeceller som ikke har vært kontaktet med den immunmodulerende forbindelsen.

20

9. Sammensetning ifølge krav 6 eller 7, hvor de nevnte placentale intermediære naturlige drepecellene uttrykker én eller flere av BAX, CCL2, CCL3, CCL5, CSF1, CSF2, ECE1, FAS, GNLY, GUSB, GZMB, IL1A, IL2RA, IL8, IL10, LTA, PRF1, PTGS2, SKI eller TBX21 ved et høyere nivå enn et ekvivalent antall placentale intermediære naturlige drepeceller som ikke har vært kontaktet med den immunmodulerende forbindelsen.

25

10. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor blandingen videre omfatter isolerte CD56⁺, CD16⁺ naturlige drepeceller.

30

11. Sammensetning ifølge krav 10, hvor nevnte CD56⁺, CD16⁺ naturlige drepeceller er fra et annet individ enn nevnte CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller.

35

12. Sammensetning ifølge krav 10, hvor nevnte CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller og nevnte CD56⁺, CD16⁺ naturlige drepeceller er fra ett enkelt individ.

13. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor sammensetningen videre omfatter naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod, hvor

navlestrengsblodet er isolert fra placentaen som placentaperfusatet oppnås fra.

14. Sammensetning ifølge krav 13, hvor nevnte CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller er kombinert med nevnte naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod

(i) i et forhold på 50 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 50 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(ii) i et forhold på 55 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 45 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(iii) i et forhold på 60 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 40 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(iv) i et forhold på 65 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 35 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(v) i et forhold på 70 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 30 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(vi) i et forhold på 75 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 25 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(vii) i et forhold på 80 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 20 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(viii) i et forhold på 85 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 15 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(ix) i et forhold på 90 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 10 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod;

(x) i et forhold på 95 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære drepeceller til 5 naturlige drepeceller isolert fra navlestrengsblod; eller

(xi) i et forhold på 100 CD56⁺, CD16⁻ placentale intermediære naturlige drepeceller til 1 naturlig drepecelle isolert fra navlestrengsblod.

15. Sammensetning ifølge krav 14, hvor nevnte kombinerte naturlige drepeceller omfatter:

(i) et detekterbart høyere antall CD3⁻CD56⁺CD16⁻ naturlige drepeceller enn et ekvivalent antall naturlige drepeceller fra perifert blod;

(ii) et detekterbart lavere antall CD3⁻CD56⁺CD16⁺ naturlige drepeceller enn et ekvivalent antall naturlige drepeceller fra perifert blod;

(iii) et detekterbart høyere antall CD3⁻CD56⁺KIR2DL2 / L3⁺ naturlige drepeceller enn et ekvivalent antall naturlige drepeceller fra perifert blod;

- (iv) et detekterbart lavere antall CD3⁻CD56⁺NKp46⁺ naturlige drepeceller enn et ekvivalent antall naturlige drepeceller fra perifert blod;
- (v) et detekterbart høyere antall CD3⁻CD56⁺NKp30⁺ naturlige drepeceller enn et ekvivalent antall naturlige drepeceller fra perifert blod;
- 5 (vi) et detekterbart høyere antall CD3⁻CD56⁺2B4⁺ naturlige drepeceller enn et ekvivalent antall naturlige drepeceller fra perifert blod; eller
- (vii) et detekterbart høyere antall CD3⁻CD56⁺CD94⁺ naturlige drepeceller enn et ekvivalent antall naturlige drepeceller fra perifert blod.